Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

UNTERSUCHUNGEN DER ÖDEMBILDUNG NACH EXPERIMENTELLEN HAUTVERBRENNUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MILAN POSPISIL
aus
OLMÜTZ

1978

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

UNTERSUCHUNGEN DER ÖDEMBILDUNG NACH EXPERIMENTELLEN HAUTVERBRENNUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MILAN POSPISIL
aus
OLMÜTZ

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. R.Hettich
(Prof.Dr. L.Koslowski)

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung und Literaturstudium..... 1
   1.1. Pathophysiologie der Verbrennung..... 1
      1.1.1. Die Mikrozirkulation in der terminalen Strombahn..... 1
      1.1.2. Das lymphatische System..... 4
      1.1.3. Das Verbrennungsödem..... 6

2. Fragestellung..... 9

3. Experimenteller Teil..... 10
   3.1. Material und Methodik..... 10
      3.1.1. Wahl des Versuchstieres..... 10
      3.1.2. Messung des lokalen Verbrennungsödems unter Anwendung von freidiffundierendem ^{99m}Technetium..... 13
      3.1.3. Actihaemyl^{R}..... 17
      3.1.4. Durchführung der Verbrennung..... 19
      3.1.5. Vorbereitung der Tiere..... 21
      3.1.6. Narkose..... 22
   3.2. Ergebnisse..... 22
      3.2.1. Die Normalverteilung von ^{99m}TC-Pertechnetat in der gesunden Haut..... 22
      3.2.2. Entstehung und Verlauf des Ödems nach einer 1000W/40sec Verbrennung.. 23
      3.2.3. Der Einfluss von Actihaemyl^{R} auf die Ödementstehung nach einer 1000W/40 sec Verbrennung..... 26

4. Diskussion..... 29

5. Zusammenfassung..... 31

6. Literaturverzeichnis..... 32

1. Einleitung und Literaturstudium

Jede Verbrennung hat lokale und allgemeine Störungen zur Folge, die der Intensität und der Ausdehnung des Traumas entsprechen. Im Vordergrund des lokalen Geschehens stehen die extrem gesteigerte Permeation und Exsudation, die sich in Form eines Verbrennungsödems bemerkbar machen. Die Ursachen und Auswirkungen dieses lokalen Geschehens nach dem thermischen Trauma sind für die Therapie und Prognose von grossem Interesse.

Mit der vorliegenden Dissertation soll die Entstehung und der Ablauf des Verbrennungsödems im standardisierten Tierexperiment untersucht werden.

Für das Verständnis der durch das Ödem bedingten Veränderungen im Gewebe, ist die Kenntnis der Anatomie der Haut und ihrer Gefässversorgung ebenso wichtig wie die Erforschung der biochemischen Ödem-Faktoren oder die mechanischen Probleme der Lymphzirkulation.

1.1. Pathophysiologie der Verbrennung

1.1.1. Die Mikrozirkulation in der terminalen Strombahn

Die Aufgabe der Mikrozirkulation besteht darin, das Milieu exterieur aller Zellen konstant zu erhalten. Es wirken dabei verschiedene intravasale und transmurale Transportmechanismen zusammen. Jede einzelne Zelle versorgt sich aus dem so in seiner Zusammensetzung konstant gehaltenen Milieu des umgebenden Extrazellulärraumes, ähnlich, wie sich primitive Einzeller per Diffusion aus dem umgebenden Wasser ernähren. Der Stoffaustausch im Gewebe findet im Bereich

der funktionellen Einheit von Arteriolen, Kapillaren und kleinsten (postkapillären) Venolen statt, man nennt dieses Gebiet des Kreislaufes auch die terminale Strombahn.

ILLIG unterscheidet eine interzelluläre Permeabilität für lipoidunlösliche Moleküle und eine transzelluläre Permeabilität für lipoidlösliche Moleküle, je nachdem, ob der Austausch durch die Endothelspalten oder durch die Endothelzellen hindurch vor sich geht.

Dieser Stoffaustausch im Bereich der Endstrombahn stellt also die wichtigste Grundvoraussetzung für das Leben aller Zellen dar. - Der Stoffwechsel - ist so der Ausdruck des Zusammenwirkens von Zellfunktionen und diese sind nur innerhalb sehr enger Temperaturgrenzen möglich. Eine Erhöhung der Temperatur um wenige Grade Celsius führt rasch zu schweren Störungen aller vitalen Funktionen. Bei Temperaturen über 42°C wird eine Reihe lebenswichtiger Enzyme zerstört, und es finden sich die ersten Zeichen der Kreislaufdysregulation. Temperaturen über 65°C führen zur Eiweisskoagulation und damit zum sofortigen Zelltod.

In der Fachliteratur wurde oft über verschiedene Gewebsextrakte berichtet, die aus der verbrannten oder verbrühten Haut gewonnen wurden. Der Arbeitsgruppe um ROSENTHAL gelang die Extraktion eines Glykoproteins, das auf Mäuse eine letale Wirkung hat und das Wachstum von Zellkulturen hemmt. FEDOROV und MOVSHEV trennten verschiedene Proteinfraktionen aus verbrannter Haut durch gelchromatographische Verfahren ab, die bei einem biologischen Test an Mäusen eine toxische Wirkung zeigten. Auch die Arbeitsgruppe um ALLGÖWER konnte einen hochmolekularen Lipid-Protein-Komplex gewinnen und untersuchen. Dieses Toxin soll die Zellmembrandynamik durch hydrophobe Wechselwirkungen mit dem Toxinmolekül stören.

Auch in Tübingen wurde der Versuch durchgeführt, spezifische Toxine nachzuweisen. Man hat hier qualitative unterschiede zwischen verbrannter und unverbrannter Haut gefunden. Mit Hilfe der Gaschromatographie und Massenspektro-

metrie wurden im Lipidanteil verbrannter Haut insbesondere Alkanale (oxydative Abbauprodukte der Fettsäuren) nachgewiesen.

Die Identifizierung einiger thermischen Abbauprodukte in verbrannter Haut zeigt, dass Verbindungen entstehen, die im Organismus normalerweise nicht vorkommen und die als Ursache toxischer Reaktionen in Betracht gezogen werden müssen. Welche dieser thermisch bedingten "Hautzerfallsprodukte" für die klinischen Erscheinungen während der Verbrennungskrankheit verantwortlich sind, ist derzeit noch nicht hinreichend gesichert.

Schon vor Jahren wurde als Folge eines thermischen Traumas aber auch über Zirkulationsstörungen in der verbrannten Haut und darüberhinaus auch in gesunden Organen berichtet. Diese Veränderungen können nicht nur hypothetisch als Folge einer Toxinresorption sondern zum grossen Teil durch bekannte biochemische und hämodynamische Mechanismen erklärt werden.

Das thermische Trauma kann direkt und indirekt zu Veränderungen der Mikrozirkulation führen:
1. Die direkte Schädigung der Kapillarmembran bzw. des Endothels kleiner Gefässe ist durch die anatomische Situation verständlich.
2. Eine indirekte Wirkung ergibt sich durch die proteolytische Aktivität in der Zone der Autolyse und der Entzündung. Es kommt zu einer gesteigerten Permeabilität auch im Bereich der nicht direkt geschädigten Gefässwand. Diese kann ihre Funktion als semipermeable Membran nicht mehr aufrechterhalten. Die Folge ist ein pathologisch gesteigerter Durchtritt von kleinen Eiweissmolekülen (Albumin) durch die Kapillarmembran. Mit dem Abfall des onkotischen intravasalen Druckes sinkt auch der Wassergehalt des strömenden Blutes, es entwickelt sich eine Hämokonzentration, die durch eine Volumenzunahme der korpuskulären Blutbestandteile weiter verstärkt wird. Aufgrund der Hyperosmolarität im intravasalen Raum kommt es nämlich zum Einstrom

von Wasser auch in die nicht thermisch geschädigten Erythrozyten. Diese strömungsmechanischen Störungen im Endstromgebiet des verbrannten Gewebes werden durch den sich entwikkelnden Schock, der ja selbst eine Folge der lokalen Mikrozirkulationsstörung ist, und durch strömungsmechanische Veränderungen weiter verstärkt. Der Schock wird dann zur Ursache einer generalisierten Mikrozirkulationsstörung unter Bevorzugung der Physiologischen Drosselgebiete des Organismus und das ist in erster Linie die Haut.

Die Mikrozirkulationsstörung führt dann unter gewissen Umständen zur Mikrothrombosierung und wird dadurch irreversibel. Dieser Circulus vitiosus kann durch die Normalisierung des strömenden Blutvolumens unterbrochen werden. Schwieriger ist die Beeinflussung der pathologischen Hyperkoagulabilität und O_2-Versorgung. Durch die Fortentwicklung einer Mikrothrombosierung in der Peripherie kann die O_2-Versorgung im Gewebe trotz Normovolämie in Frage gestellt sein. Wie bereits erwähnt, scheint das Ödem in kausalem Zusammenhang mit jener indirekten Mikrozirkulationsstörung zu stehen, denn der im Ödem sichtbare Wasser-, Elektrolyt- und Eiweissverlust des Blutes ist der auslösende Faktor aller strömungsdynamischen Veränderungen.

1.1.2. Das lymphatische System

Im engen Zusammenhang mit den Mikrozirkulationsstörungen und der verbrennungspezifischen Ödembildung steht das lymphatische System. Unter physiologischen Verhältnissen erfüllt die Lymphdrainage ihre Funktion, in dem sie die vom intravasalen Raum ins Interstitium filtrierte Flüssigkeit auf dem Wege der Lymphgefässe dem Blut wieder zuführt. Die Konzentration der Elektrolyte in der Lymphe gleicht etwa der im Blutserum, die Konzentration der Eiweisskörper liegt in der Lymphe dagegen erheblich niedriger als im Blut. Die Lymphe enthält mit Ausnahme der Blutplättchen alle Bestandteile der Gerinnung, so dass sie ähnlich wie

Plasma gerinnen kann. Die Interzellularverbindungen zwischen den Endothelzellen der initialen Lymphgefässe werden bei Dehnung des Gewebes, z.B. bei vermehrter Flüssigkeitsansammlung geöffnet, wobei eine faserige Verankerung der initialen Lymphgefässe am Bindegewebe einen Kollaps derselben verhindert. Flüssigkeit oder auch grössere Moleküle und Partikel werden so in die initialen Lymphgefässe eingeschleust. Vermindert sich die interstitielle Flüssigkeit, schliessen sich diese interzellulären Verbindungen und der Lymphfluss wird gestoppt. Die Menge des Lymphflusses hängt ab: 1. von der Höhe des Kapillardruckes, 2. vom onkotischen Druck des Blutes, 3. vom osmotischen Druckgefälle zwischen dem Gewebe und den Kapillaren, 4. von der Kapillarweite und der Permeabilität der Kapillarwand und zuletzt von dem Gewebsdruck und den physikalisch-chemischen Veränderungen im Interstitium.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie sie bei Verbrennungen vorliegen, kommt es zu weitgehenden Störungen dieses Ablaufes. Die Hitzeeinwirkung führt zu einer Schädigung der Zellmembranen, wodurch ihre Funktion als semipermeable Trennwand aufgehoben wird. Es folgt eine Wasser- und Elektrolytumverteilung zwischen intravasalem und interstitiellem Raum sowie ein erhöhter Austritt kleiner Eiweissmoleküle ins Gewebe, welche zu einem Zusammenbruch der für die Rückresorption der aus der Blutbahn ausgetretener Flüssigkeit notwendigen Druckverhältnisse führt. Die direkte Konsequenz dieser Störung ist die Entstehung eines Ödems. Der Abtransport der eiweissreichen interstitiellen Ödemflüssigkeit, der unter normalen Bedingungen über die Lymphbahnen vonstatten geht, ist unter den erwähnten pathologischen Verhältnissen durch eine Blockade der Lymphdrainage erheblich erschwert. Die Hemmung der Lymphdrainage geht vermutlich mit einer reversiblen Fibrinthrombenbildung der gerinnungsfähigen Lymphflüssigkeit einher (HETTICH). Da es sich hier um eine temporäre Erscheinung handelt und der Lymphfluss 24-28 Stunden nach der Verbrennung ohne messbare Veränderung der Kapillar-

permeabilität wieder zunimmt, wie dies auch von ARTHURSON und SOEDA gezeigt wurde. Die Ursache hierfür liegt entweder in einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität oder in einer raschen Neubildung lokaler Lymphdrainagen. Der Ablauf der reparativen Prozesse im Bereich der Lymph- und Blutgefässe lässt allerdings noch viele Fragen nach dem Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Ödementstehung zur Klärung offen.

1.1.3. Das Verbrennungsödem

Die Hitzeeinwirkung führt nicht nur zu einer definierten Zellzerstörung, sondern auch zu einer undefinierbaren sekundären Zellschädigung, derer Folge eine Wasser-, Elektrolyt- und Eiweissumverteilung zwischen dem intrazellulärem, interstitiellen und intravasalen Raum ist.

SCHWIEGK und SCHÖTTLER haben sich mit dem Problem der Hitzegrade, die notwendig sind, um Störungen der Kapillarpermeabilität am Ort der Hitzeeinwirkung hervorzurufen und mit der dabei auftretenden Ödembildung eingehend beschäftigt. Es lässt sich auf Grund dieser Untersuchungen folgendes sagen: Die maximale, durch die Hitzeeinwirkung selbst verursachte Ödembildung tritt in den Gewebsschichten ein, wo die Gewebstemperatur zwischen 52°C und 60°C liegt. Unterhalb von 52°C ist nur ein geringgradiges Ödem zu erwarten. Zwischen 62°C und 72°C ist je nach Dauer der Erwärmung bereits eine komplette Stase mit Verminderung der Strömung oder vollständigem Verschluss anzunehmen. Bei 55°C und einer Einwirkungsdauer von 5 Minuten stagniert die Durchströmung, bei 62°C kommt es zum Strömungsstillstand.(Abb.1)

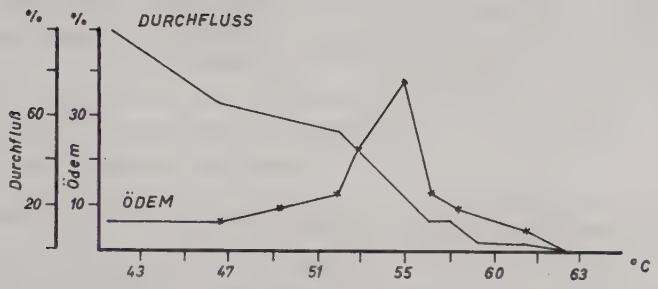

Abb.1: Ödembildung am isolierten durchströmten Kaninchenohr nach Erhitzung während der Dauer von 5 Minuten (nach Schwiegk und Schöttler)

Die Ursache der Permeabilitätsstörung wird auch in der Freisetzung von Histamin in der verbrannten Haut gesehen (KOSLOWSKI 1970). Histamin führt zu einer kurzfristigen Eröffnung der Endothelschranke im geschädigten Gewebe. Die Permeabilitätsstörung wird dann jedoch durch andere Faktoren wie Bradykinin, Kallidin u.a. aufrechterhalten. Der Höhepunkt der Histamin-Freisetzung und Ausströmung ins Blut liegt innerhalb weniger Minuten nach der Hitzeeinwirkung. Dementsprechend ist das Histamin lediglich als Initialzündung für die Ödementstehung mitverantwortlich.

Die Zerstörung der Funktion der Gefässwand führt zu einer Durchlässigkeit für kleine Eiweissmoleküle und damit zum Zusammenbruch des normalen hydrostatischen Druckgefälles. Der Proteingehalt des lokalen Verbrennungsödems in der Haut liegt zwischen 4 und 6 g%. Dieser hohe Eiweissgehalt

hat zu Folge, dass der onkotische Druck des interstitiellen Raumes im Verbrennungsbereich auf über 20 mmHg ansteigt (ein Plasmaalbumingehalt von 3 g% entspricht etwa einem okotischen Druck von 20 mmHg); der onkotische Druck des interstitiellen Raumes und der des Blutes sind damit weitgehend ausgeglichen.(Tab.1)

	Arteriolen	Venolen
Kapillardruck	32 mmHg	12 mmHg
Osmot.Druck des Gewebes	10 mmHg	10 mmHg
Onkotischer Druck	25 mmHg	25 mmHg
Gewebedruck+	8-33 mmHg	8-33 mmHg
Netto-Druckwerte für den Flüssigkeitstransport in den Kapillaren	+9 mmHg	-11 mmHg

Tab.1: Druckwerte im Endstromgebiet der Haut (nach Taylor)

+ Der Gewebedruck steigt durch Ödemansammlung an, es stellt sich dadurch immer wieder ein neues Gleichgewicht ein, welches durch einen bestimmten Grad des Ödems gekennzeichnet ist.

Unter den geschilderten pathologischen Verhältnissen kann das ins Gewebe ausgetretene Albumin nicht ohne weiteres auf dem Lymphwege abtransportiert werden. Eine temporäre Blockade der Lymphdrainage ist auch im Rahmen entzündlicher Prozesse von KINNEAR beschrieben worden. Es scheint sich dabei um einen unspezifischen Mechanismus zu handeln, der wahrscheinlich einer Verschleppung von Keimen entgegen wirken soll. Auch dieser Mechanismus ist als Ursache des Verbrennungsödems zu sehen.

2. Fragestellung

Da ein Verbrennungstrauma am Patienten niemals definiert werden kann, soll hier im standardisierten Tierexperiment die Entstehung und der zeitliche Ablauf des Verbrennungsödems mit radio-chemischen Messmethoden dargestellt werden.

Gleichzeitig wurden die Auswirkungen einer Therapie mit einem aus Kälberblut gewonnenen Extrakt zur Steigerung der Zellatmung gemessen. Die Beobachtungen bezogen sich ausschliesslich auf die Veränderungen an der verbrannten Haut selbst; die Verbrennungsflächen wurden dabei so klein gehalten, dass messbare Veränderungen des grossen Kreislaufes nicht auftraten.

3. Experimenteller Teil

3.1. Material und Methodik

3.1.1. Wahl des Versuchstieres

Unter dem Gesichtspunkt experimenteller Hauttransplantationen wurde die Haut der kleinen Versuchstiere in zahlreichen morphologischen Untersuchungen mit der des Menschen verglichen. Meist wurde dabei die Meinung vertreten, dass die Haut des Kaninchens und die des Meerschweinchens in ihrer Struktur am besten mit menschlicher Haut vergleichbar sind (GUTHY).

Die Epidermis der Kaninchenhaut besteht aus einer mehrschichtigen Epithelzellage, deren Dicke von der Anzahl der Haarfollikel abzuhängen scheint. Sie kann 10-12 Zellschichten umfassen.

Die Basalzellschicht ist im Gegensatz zur Ratte und Maus gut entwickelt; die Dicke der Stachelzellenschicht wechselt stark, an manchen Stellen besteht das Retelager aus nur 2-3 Zellagen. Das Verhältnis von Epidermis zur Dermis entspricht beim Kaninchen ebenso wie beim Meerschweinchen dem Menschen eher als jenes von Ratte und Maus.

Schweissdrüsen sind beim Kaninchen wie auch bei allen anderen Versuchstieren nur rudimentär im Bereich der Lippen und der Ballen angelegt. Dagegen stellen die Talgdrüsen regelmässige schmale Ausstülpungen der Haarfollikel dar. Sie sind am stärksten am äusseren Ohr und am lateralen Ende der Glandula inguinalis ausgebildet. Es sind Drüsen vom zusammengesetzten tubulären Typ, die isoliert an der Hautoberfläche liegen. Sie sind auch beim Meer-

schweinchen und bei anderen Versuchstieren in ähnlicher Form ausgebildet.

Im Gegensatz zu Maus und Ratte liegen die Haarbälge beim Kaninchen sehr oberflächlich und reichen nur selten unter das oberste Viertel der Dermis.

Die Subcutis des Kaninchens enthält nur spärlich Fettgewebe. An der Grenze von Corium-Bindegewebe und Subcutis liegt eine zarte Muskelplatte, die aus mehreren Bündeln quergestreifter Muskulatur besteht. Diese Bündel quergestreifter Muskulatur schliessen die Subcutis ab, sie kontrahieren sich auf Schmerzreize spontan. Die Nervenendigungen in der Haut sind beim Kaninchen in derselben Form und Anordnung gebaut, wie bei allen anderen Säugetieren und beim Menschen.

Die Merkel'schen Tastzellen liegen an der unteren Epidermisgrenze, von hier aus strahlen intraepitheliale Nervenfasern aus. Die Terminalfasern liegen am Hals der Haarfollikel. PINKUS fand Haarscheiben, die auch von RÖMER in der Haut des Kaninchens beschrieben wurden, welche die einzigen an der Hautoberfläche erkennbaren Sinnesorgane darstellen und wahrscheinlich nur den Grannenhaaren zuzuordnen sind.

Ein bemerkenswerter Faktor für die Stoffwechselaktivität in der Kaninchenhaut ist das von der Jahreszeit unabhängige und an einzelnen Körperstellen nicht synchron erfolgende Haarwachstum. Die rasierte Haut des Kaninchens ist z.T. weiss und glatt, z.T. fleckig und unregelmässig pigmentiert. Die Anzahl dieser Flecken wechselt ebenso wie die Grösse und Gestalt. Die dunklen, etwas verdickten und bei farbigen Kaninchen pigmentierten Flecken sind nach Untersuchungen von KÖNIGSTEIN als Wachstumsbezirke anzusehen. Diese Haarwachstumszonen wechseln beim Kaninchen innerhalb weniger Wochen.

Blut- und Lymphgefässe in der Haut des Kaninchens bieten gegenüber der Blut- und Lymphgefässversorgung der menschlichen Haut keine nennenswerten Unterschiede. Deutliche

Unterschiede bestehen jedoch in der Gefässverbindung von der Haut zur Faszie. Am Rücken des Kaninchens finden sich praktisch keine Gefässverbindungen von der Haut zu den tiefer liegenden Muskelfaszien, so dass hier das lockere subcutane Gewebe von den Dornfortsätzen her in Richtung auf die Flanken ohne Irritation der Hautgefässversorgung von der Unterlage getrennt werden kann. Nur dadurch wurde der Einsatz radiochemischer Messmethoden zur Beobachtung der Durchblutung an der Haut sinnvoll. Die Implantation von siliconbeschichteten Bleiplatten zur Abschirmung der Körperbestrahlung war dafür die Voraussetzung.

Im wesentlichen finden sich 3 anatomische Eigenarten, die bei der Durchführung der Versuche und bei der Interpretation der Ergebnisse besonders zu berücksichtigen sind:

1. die muskuläre Kontraktilität
2. die unterschiedliche Dicke der verschiedenen Hautareale und der einzelnen Hautschichten
3. die unterschiedliche Stoffwechselaktivität germinativer und ruhender Hautzonen.

Es wurden Tiere beiderlei Geschlechtes aus einer Kreuzung von BR und Schecken verwendet. Das Gewicht der Versuchstiere lag zwischen 3,5 und 4,5 kg, das Alter bei 1/2 bis 3/4 Jahr. Die Tiere erhielten Kaninchen Trockenfutter der Fa. Brand Purina, Krefeld, sowie Wasser ad libitum.

3.1.2. Messung des lokalen Verbrennungsödems unter Anwendung von freidiffundierendem ^{99}Technetium

Die moderne Isotopendiagnostik macht eine grosse Anzahl verschiedener Messverfahren möglich, die sich hauptsächlich auf 4 Messarten stützen:

1. Verdünnungsmessungen zur Volumenbestimmung in definierten Körperräumen
2. Konzentrationsmessungen zur Bestimmung aktiver Transportmechanismen
3. Verteilungsmessungen zur Lokalisierung in Organen und Geweben
4. Verlaufsbeobachtungen durch Messung von Aufnahme und Ausscheidung zur Bestimmung der biologischen Halbwertszeit verschiedener Substanzen

Die hier vorgestellten Messungen sind eine Kombination des zweiten und vierten Verfahrens, wobei Aufnahme und Ausscheidung des Isotops als Parameter für Durchblutung und Nierenfunktion aufzufassen sind. Die quantitativen Veränderungen der maximalen Einlagerung des freidiffundierenden Isotops lassen aber nach Herstellung eines Gleichgewichtes im Verteilungsprozess auch Rückschlüsse auf das Gesamtgewebsvolumen bzw. die im Gewebe stattfindenden Wasserverschiebungen zu.

Die Penetrationsfähigkeit des Isotops durch die Kapillarmembran ist die wesentlichste Voraussetzung für alle Untersuchungen, die den Verteilungsraum für Wasser zu berücksichtigen haben. Eine weitere Voraussetzung ist eine Verteilung des Isotops im Gewebe, die weitgehend der des Wassers entspricht. Das Nuklid darf darüber hinaus im Organismus durch biochemische Reaktionen nicht verändert oder gebunden werden und es soll möglichst nicht durch einen aktiven Transportmechanismus beeinflusst werden. Für die hier vorliegende Fragestellung eignet sich besonders das Technetium-Pertechnetat-Ion, da es sich im Organismus verhältnismässig stabil verhält. Unter besonderen Umständen kann

jedoch auch das Pertechnetat-Ion zu niedrigeren Wertigkeiten reduziert werden, die reaktiver sind. In solchen Fällen kann es zu Änderungen der Ablagerungszonen und zu einer ungewöhnlichen Darstellung von Organen kommen. Dies ist im vorliegenden Fall nicht zu erwarten. Die angestrebte Dosierung von ca. 1 MCI ^{99m}TC-Pertechnetat pro kg Körpergewicht entspricht einer Menge von 10^{-9} g Technetium pro kg. Dabei sind nach den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen toxische Effekte nicht zu erwarten.

Die Verteilung von ^{99m}TC im strömenden Blut erfolgt nach intravenöser Verabreichung innerhalb weniger Minuten. Die Abgabe aus dem Blut erfolgt dann jedoch in 2 Phasen: die kürzere erste Phase hat nur eine biologische Halbwertszeit von 8-30 Minuten; sie entspricht der organspezifischen Verteilung und dem damit verbundenen raschen Anfluten aus dem strömenden Blut. Die zweite Phase, die nach ca. 30 Minuten beginnt, verläuft wesentlich langsamer. Sie hat eine Halbwertszeit von mindestens 3 Stunden.

Der Technetiumgehalt des Blutes sinkt bereits 6 Stunden nach der i.v. Injektion auf 10 % des Anfangswertes ab. Die Hauptmenge von Technetium befindet sich sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt. Sie beträgt hier etwa eine Stunde nach der Inkorporation 28 % der Gesamtaktivität und fällt dann nur wenig rascher als die physikalische Halbwertszeit des Radionuklids ab. Auch in der Leber finden sich gegenüber anderen Organen höhere Gewebskonzentrationen, die dort etwa entsprechend der physikalischen Halbwertszeit abfallen. Ebenso wird das Technetium in der Schilddrüse selektiv gespeichert, jedoch kann für die Schilddrüse eine biologische Halbwertszeit von 12 Stunden angenommen werden. Das Technetium wird in der Schilddrüse nicht organisch gebunden und verlässt die Schilddrüse chemisch unverändert.

Die Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit sind gegenüber dem Plasma ebenfalls sehr unterschiedlich; von ANDROS wird ein Aktivitätsverhältnis von 500 : 1 beschrieben. Die organspezifische Selektion des Technetiums spricht

zwar für einen über die homogene Diffusion hinausgehenden Verteilungsprozess, nach allen bis heute verfügbaren Informationen muss davon ausgegangen werden, dass dieser Verteilungsmechanismus jedoch nicht nur als Ausdruck für die Vaskularisierung des entsprechenden Organs anzusehen ist. Über die Verteilung des Technetiums in der Haut sind keine Untersuchungen bekannt.

Bei der eigenen Versuchsplanung wurde davon ausgegangen, dass die Aktivitätsanreicherung in der Haut in erster Linie ein Ausdruck für das gesamte Hautvolumen und damit auch ein quantitativer Parameter für das Ödem ist. Nur in der frühen Phase des Anflutens ist die Aktivitätsanreicherung als ein Ausdruck der Organdurchblutung aufzufassen. Es stellt sich dann rasch ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Hautgewebe und intravasalem Raum her. In dieser Phase ist die im Gewebe messbare Aktivität von Diffusionsvorgängen abhängig, die vorwiegend durch das nicht messbare Konzentrationsgefälle zwischen intravasalem und extravasalem Raum bestimmt werden. Die Durchblutung spielt in dieser Phase zwar eine untergeordnete Rolle, darf aber bei der Beurteilung nicht völlig ausser acht gelassen werden. Es sind also für den Anstieg der Radioaktivität im Gewebe ebenso wie für den früher dargestellten Abfall der Radioaktivität im Blut nach der Injektion 2 Phasen zu erwarten:

1. die initiale durchblutungsabhängige Phase des raschen Anstiegs und
2. die Phase des diffusionsbedingten Ausgleiches, der durch den zu dieser Zeit im Blut bereits rückläufigen Gehalt an radioaktiver Substanz infolge der biologischen Halbwertszeit und der organspezifischen Verteilung bestimmt wird.

Um die Auswirkungen des im Zusammenhang mit der Mikrozirkulationsstörung entstehenden Verbrennungsödems als einen Teilfaktor der thermischen Noxe abschätzen zu können, wurde die Aktivitätsverteilung intermittierend während der ersten 3 Tage nach der experimentellen Lichtverbrennung von 1000 W/40 sec gemessen. Die Verbrennung erfolgte

ca. 40 Minuten nach der i.v. Injektion von 0,5 MCI ^{99m}TC-Pertechnetat/kg Körpergewicht in 2 ml physiologischer NaCl-Lösung. In der Zeit nach der Injektion bis zur Verbrennung wurden die vier markierten, zur Verbrennung vorgesehenen Hautfelder und je ein entsprechendes Kontrollfeld pro Tier (Abb.2) 40 Minuten lang gemessen, um das Verhältnis der Impulszahlen zwischen den einzelnen Verbrennungsfeldern zu bestimmen. Die geringfügigen Unterschiede zwischen den einzelnen Feldern, die sich beim Vergleich der mittleren Minuten-Impulsraten ergaben, wurden als Ausdruck für die unterschiedliche Dicke der Haut bzw. das dadurch bedingte unterschiedliche Gewebsvolumen angesehen.

Abb. 2

Der aus dieser Relation errechnete Multiplikationsfaktor wurde bei jedem Vergleich des Messfeldes mit dem Kontrollfeld rechnerisch berücksichtigt. Die Messzeit der Impulsrate betrug jeweils 4 Stunden; in dieser Zeit wurden durchschnittlich 120 Einzelmessungen durchgeführt.

3.1.3. Actihaemyl^{R}

Mittels der obenbeschriebenen radiochemischen Messung sollte die therapeutische Wirkung des Actihaemyl^{R} auf die Entstehung und weitere Entwicklung des Verbrennungsödems untersucht werden.

Actihaemyl^{R} (im Ausland Solcosery1^{R} genannt) ist ein in seiner Wirkung auf die Atmungssteigerung im Mikrospirometer nach Warburg standardisiertes, niedermolekulares Extrakt aus enteiweisstem Kälberblut. Die klare, wässrige, hypertone Lösung (F=2,1) hat ein Trockengewicht von 40mg/ml, der pH-Wert liegt bei 7,1. Etwa 75 % der Trockensubstanz besteht aus organischen, 25 % aus anorganischen Bestandteilen, deren Molekulargewichte 3000 nicht überschreiten. PICHOTKA u.a. konnten nachweisen, dass das Actihaemyl^{R} die Zellatmung deutlich fördert und in einfachen Modellen den Stoffwechsel steigert. An isolierten Organ-Präparaten der Ratte beobachtete REICHEL u.a. eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, die als gesteigerte oxydative Phosphorylierung gedeutet wird. Nach Befunden von QUADBECK erhöht Actihaemyl^{R} deutlich den Glucose- und Phosphatübergang vom Blut ins Gehirn. Untersuchungen von GABKA zeigten, dass die mit dem Elektrokauter gesetzten Nekrosen bei i.m. Actihaemyl^{R}-Behandlung schneller abheilen, dass der Zusatz von Actihaemyl^{R} zum Lokalanästhetikum den Eintritt der Anästhesie beschleunigt, sie verstärkt und ihre Dauer verkürzt. Ausserdem fand GABKA eine beschleunigte Wundheilung nach definierten Traumen an Knochen und Weichteilen.

Trotz dieser Befunde ist der biologische Angriffspunkt von Actihaemyl^{R} noch nicht restlos geklärt. Man vermutet einen katalytischen Effekt auf die Sauerstoffaufnahme der Mitochondrien. Dass an den, mit Actihaemyl^{R} vorbehandelten Mitochondrien die Sauerstoffaufnahme erhöht ist, bestätigte auch SCHÄFER und LAMPRECHT. Sie fanden, dass gleichzeitig auch die Phosphataufnahme ansteigt, und so der P/O - Quotient unverändert bleibt. Die Konzentration der Elektrolyte im Actihaemyl^{R} ist nach SCHWABE für die beobachtete

Mitochondrien-Aktivität nicht verantwortlich. OHLENSCHLÄGER ist aber der Meinung, dass die Elektrolytkonzentration im Actihaemyl^{R} einen pharmakologischen Effekt hat. Wenn man das Actihaemyl^{R} voll entsalzen d.h. alle Kationen und Anionen herausholen würde, bestünde für die Peptide die Gefahr, dass sie sich strukturell verändern und einen grossen Teil ihrer biologischen Wirkung verlieren. Eine gewisse Elektrolytmenge ist gerade für die Stabilisierung der Faktoren, denen vielleicht diese ganzen Effekte zuzusprechen sind, ausserordentlich wichtig. Bei der Steigerung des oxydativen Zellstoffwechsels fanden sich nach SCHWABE sowohl eine Beschleunigung des Energie- als auch des Reservestoffwechsels der Zellen mit Glykogen- und Kaliumeinlagerungen in der Leber,der Muskulatur und dem Herzen.

SCHWABE fasst die Wirkung von Actihaemyl^{R} folgendermassen zusammen:

1. Permeabilitätsänderungen an Zellgrenzmembranen
2. Steigerung der Zell- und Mitochondrienatmung
3. Erhöhung des Erhaltungs-, Energie- und Reservestoffwechsels mit Glykogen- und Kaliumakkumulation bei gleichzeitiger Verminderung der 6-Phosphogluconsäure-Dehydrogenase
4. Verbesserung der Sauerstoffausnutzung in der Zelle selbst

Dazu kommt eine gewisse fibrinolytische Aktivität, die von SZEKERES und TÖRÖK in ihren experimentellen Untersuchungen nachgewiesen wurde.

Klinisch ergibt sich nach diesen Befunden für Actihaemyl^{R} ein breites Anwendungsgebiet. Eindrucksvolle Therapieerfolge wurden bei schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, bei arteriosklerotischen und diabetischen Angiopathien und bei arteriellen Verschlusskrankheiten erzielt. Die Behandlung mit Actihaemyl^{R} scheint ferner auch die Abheilung von Verbrennungswunden zu beschleunigen, was auch RIEDE in der "Tierexperimentellen

Studie zum Problem der Solcoseryl^{R} -Wirkung" zu beweisen versuchte.

Auf Grund dieser propagierten Wirkung des Präparates haben wir es bei den hier beschriebenen standardisierten experimentellen Verbrennungen angewandt. Um seine Auswirkungen auf die Entstehung des Verbrennungsödems zu untersuchen, wurden den Tieren unmittelbar nach der Verbrennung 5 ml Actihaemyl^{R} i.v. und nach der Messung nochmals 2,5 ml i.m. injiziert. In den zwei danach folgenden Tagen wurde jeweils täglich vor und nach der Messung 2,5 ml Actihaemyl^{R} i.m. verabreicht.

3.1.4. Durchführung der Verbrennung

Einen thermischen Hautschaden kann man entweder durch eine Kontaktverbrennung oder durch eine druckfreie Verbrennung verursachen. Die Vor- und Nachteile beider Methoden zur Durchführung einer experimentellen, standardisierten Verbrennung wurden von HETTICH (Tübingen 1977) ausführlich besprochen.

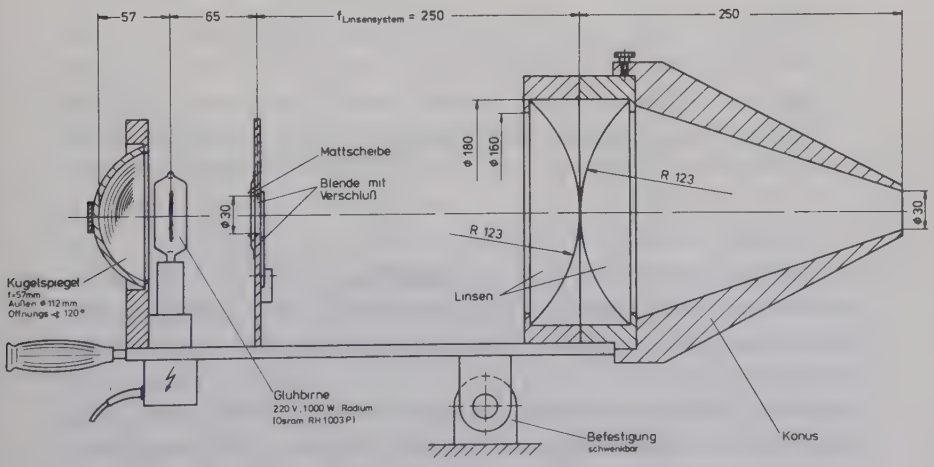

Abb.3: 1000 Watt Projektionslampe (nach Hettich)

Die druckfreie Verbrennung hat gegenüber der Kontaktverbrennung den Vorteil, dass radiochemisch messbare Veränderungen der Mikrozirkulation und der Wasserverschiebung ausschliesslich als Folge eines thermischen Traumas ohne Einfluss des Auflagedruckes aufzufassen sind. In Anlehnung an die von HETTICH vorgenommenen Ödemmessungen nach einer standardisierten Verbrennung diente auch hier als Energiequelle parallelstrahliges Licht einer 1000 Watt Radiumglühbirne der Fa. Osram RH 1003 P. Das Linsensystem des Verbrennungsgerätes ist in der Abb.3 dargestellt.

Die bestrahlte Hautfläche wurde durch die in den parallelen Strahlengang eingeschaltete Blende bestimmt. Bei 40 cm Abstand zwischen der Lichtquelle und der Hautoberfläche liess sich die in der Abb. 4 dargestellte Temperaturkurve ableiten.

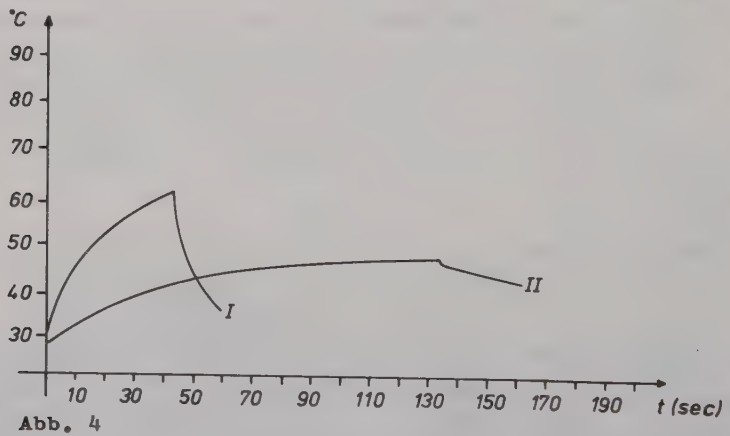

Abb. 4

I. Die Temperatur an der Hautoberfläche hat nach 40 sec Verbrennungszeit maximal 61°C erreicht. Diese Temperatur entspricht der bereits früher erörterten maximalen Ödementstehung.

II. Die Temperatur unter der Haut steigt wesentlich langsamer an und erreicht nach 40 sec 41,7°C. (Bei mehrfacher Wiederholung der Temperaturmessungen wurde eine maximale Schwankung der Temperaturkurven von ± 0,85°C festgestellt.)

Diese Temperaturkurven waren nur dann genau reproduzierbar, wenn die Projektionslampe jeweils vor jeder Verbrennung 2 Minuten lang vorgeheizt wurde. Die Verbrennungszeit wurde auf 40 sec festgesetzt. Die Grösse der Verbrennungsflächen wurde durch den Durchmesser (30 mm) des Aluminiumkonus bestimmt. Die Verbrennung erfolgte ca. 40 Minuten nach der i.v. Injektion von 0,5 MCI ^{99m}TC-Pertechnetat pro kg Körpergewicht in 2 ml physiologischer NaCl-Lösung.

3.1.5. Vorbereitung der Tiere

Vor Versuchsbeginn wurde den Tieren 0,15 ml Atropin subcutan injiziert und ihre beiden Ohren sauber rasiert, um eine der Ohrvenen mit dem Perfusionsbesteck Venofix^{R} ⌀ 0,8 - G 21 R kathetrisieren zu können. Um die Blutgerinnung im Katheter zu verhindern, wurde dieser mit 0,15 ml Liquemin = 5,85 mg (entspricht 725 USP-E) Natriumheparinat vorbereitet.

Nach der Prämedikamentation wurden die Tiere zunächst über beiden Flanken mit dem Scherapparat trocken geschoren, danach wurde die Haut unter Verwendung von Rasierschaum mit der Klinge feucht rasiert.

Die germinativen Zonen wurden ebenfalls exakt rasiert. Nach dem Trocknen der Haut wurde ein ca. 10 cm breiter Streifen über den Dornfortsätzen mit Merfentinktur desinfiziert, wobei genau darauf geachtet wurde, dass die zur Verbrennung vorgesehenen Hautflächen nicht mit der Lösung in Kontakt gebracht werden.

Unter sterilen Operationsbedingungen wurde dann durch einen ca. 10 cm langen Schnitt über den Dornfortsätzen der Brust- und Lendenwirbelsäule die Haut über den Flanken stumpf abgelöst. Danach wurde den Tieren eine nach Matrize ausgeschnittene doppelte Siliconfolie unter die stumpf mobilisierte Rückenhaut eingenäht. Die Siliconfolie enthielt 6 runde Bleiplatten von 4 mm Dicke und einem Durchmesser von 40 mm. Je 3 Bleiplatten befanden sich auf der rechten und auf der linken Körperseite.

Bei der Präparation der subcutanen Taschen wurde exakt auf die Erhaltung aller von ventral her in die Haut einmündenden Gefässe geachtet. Die wenigen Tiere, bei denen es unter Präparation zu einer Blutung kam, wurden in den Versuch nicht aufgenommen.

Zur Fixierung der Folien wurden diese mit Einzelnähten an den Dornfortsätzen und an den cranialen und caudalen Eckpunkten mit der Unterlage vernäht. Nach Abschluss der Operation wurde die Haut mit fortlaufender Naht verschlossen, nachdem die Luft aus den subcutanen Taschen ausgestrichen worden ist. Die durch Blei unterlegten Hautareale wurden anschliessend mit Farblösungen auf der Hautoberfläche kenntlich gemacht.

3.1.6. Narkose

Zur Narkose wurde Nembutal^{R} verwendet. Die Narkosetiefe konnte durch eine 1:1 Verdünnung mit physiologischer NaCl-Lösung während der Messzeit ohne Auswirkungen auf RR und Atmung oberflächlich gesteuert werden.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Die Normalverteilung von ^{99m}TC-Pertechnetat in der gesunden Haut

Die lokale Ödementstehung in der Haut nach einer Lichtverbrennung in unserem standardisierten Tierexperiment wurde mit Hilfe der radiochemischen Methode unter Verwendung von radioaktivem Technetium gemessen. Das freidiffundierende ^{99m}Technetium-Pertechnetat wurde in die Ohrvene des Kaninchens injiziert und und danach die Impulsraten in den zur Verbrennung bestimmten Hautarealen 4 Stunden lang

registriert. Innerhalb der ersten 40 Minuten wurde ein rasches Anfluten der Radioaktivität gemessen, das als Ausdruck des durchströmten Gesamtvolumens des Kapillargebietes im jeweiligen Messfeldbereich anzusehen ist. Die weitere Verteilung des freidiffundierenden Technetiums stellt ein Mass für die Wassereinlagerung im Gewebe dar.

Die Normalverteilung von ^{99m}Technetium-Pertechnetat in der gesunden Haut verläuft nicht linear, sondern entsprechend der Kurve in der Abbildung 5.

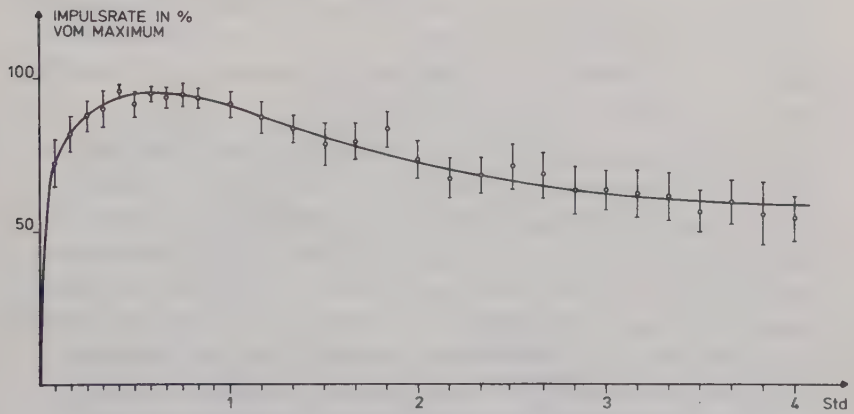

Abb. 5

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind aus je 4 Einzelmessungen pro Verbrennungsfeld über 10 Minuten an insgesamt 8 Kaninchen mit jeweils 4 markierten und für Verbrennung bestimmten Messfeldern ermittelt worden.

3.2.2. Entstehung und Verlauf des Ödems nach einer 1000 W/ 40 sec Verbrennung

Im weiteren Verlauf unseren Versuches wurde an insgesammt 10 Kaninchen mit jeweils 4 Messfeldern eine Technetiummarkierung vorgenommen und die erste Messung der Radioaktivität über den einzelnen Messfeldern der gesunden Haut durchgeführt. Danach wurden 3 der 4 markierten Messfeldern

für die Dauer von 40 sec verbrannt, wobei das 4. Messfeld als Kontrollfeld diente.

Die Messung der Impulsraten im Verbrennungsbezirk erfolgte während der Dauer von 4 Stunden in 10-minütigen Zeitabständen. Sie diente als Messgrösse des steigenden Wassergehaltes im verbrannten Gewebe.

Die folgenden Messungen der Radioaktivität der verbrannten Hautbezirke erfolgten in 24-stündigen Abständen während der Dauer von 3 Tagen. Auch hier wurde vor jeder Messung das radioaktive ^{99m}Technetium-Pertechnetat injiziert und die Impulsraten während der Dauer von 4 Stunden in 10-minütigen Zeitabständen registriert.

Die Verteilungskurven von Technetium vor und unmittelbar nach der Verbrennung sowie nach 24, 48 und 72 Stunden sind in der Abbildung 6 graphisch dargestellt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Verteilungskurven wurden aus je 5 Einzelmessungen über 10 Minuten an insgesammt 10 Tieren ermittelt. Die Angaben erfolgen in Prozent der Abweichung von einem am gleichen Tier zur gleichen Zeit bestimmten Kontrollfeld. Da der Bezug zwischen Verbrennungsfeld und normaler Haut in Prozent ausgedrückt wurde, ist die Normalverteilung des Technetiums als Parallele zur X-Achse gezeichnet.

Die oberste Kurve in der Abb. 6 zeigt das Anfluten der Radioaktivität unmittelbar nach der Verbrennung. Es folgen dann die Verteilungskurven nach 24 Stunden sowie nach 48 und 72 Stunden, die die Zurückbildung des Ödems bis zum 3. Tag nach der Verbrennung darstellen.

Entsprechend der kurzen Halbwertszeit des freidiffundierenden Technetiums ist jeweils zum Zeitpunkt der Reinjektion (nach 24, 48 und 72 Stunden) die Restaktivität praktisch zu vernachlässigen.

Wie es der graphischen Darstellung zu entnehmen ist, zeigte sich unmittelbar nach der Verbrennung der stärkste Anstieg der Wassereinlagerung im verbrannten Gewebe.

Die Impulszahlen erreichten nach 2 Stunden einen maximalen Wert, der etwa bei 350 % des Normalwertes lag.

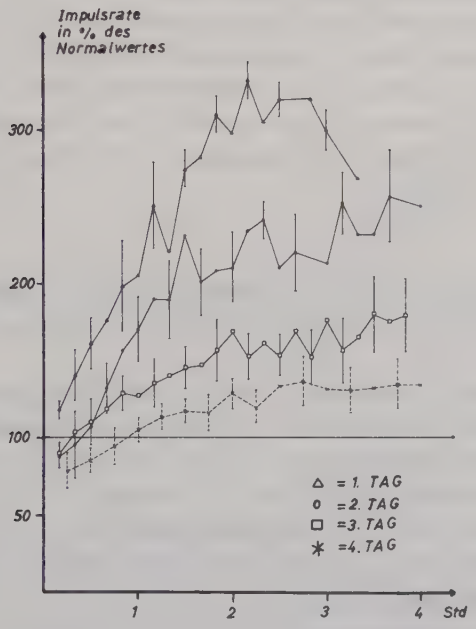

Abb. 6

Am 1. Tag nach der Verbrennung war eine Zurückbildung des Ödems, gemessen an dem geringeren Anstieg der Impulsraten, zu beobachten. Die maximale Impulszahl lag unter 250 % des Normalwertes.

Die am 2. Tag nach der Verbrennung registrierte Radioaktivität zeigte eine noch deutlichere Abnahme der Ödemflüssigkeit. Sie lag etwa 70 % über dem Normalwert.

Der Wassergehalt des verbrannten Gewebes entsprach am 3. Tag weitgehend dem des normalen Kontrollfeldes.

Für den Gesamtkurvenverlauf lässt sich mit Hilfe einer dreifachen Varianzanalyse unter Berücksichtigung des Faktors Zeit, Tier und Gruppe ein signifikanter Unterschied errechnen. Die Abweichung der Mittelwerte zum Zeitpunkt unmittelbar nach der Verbrennung sowie nach 24 und 48 Stunden ist signifikant unterschiedlich von den Ausgangswerten zum Zeitpunkt vor der Verbrennung. Nach 72 Stunden ist kein signifikanter Unterschied in der Technetiumverteilung zwischen dem Verbrennungsfeld und dem Kontrollfeld errechenbar.

3.2.3. Der Einfluss von Actihaemyl^{R} auf die Ödementstehung nach einer 1000 W/40 sec Verbrennung

Die obengenannten Messungen wurden auch nach Anwendung von Actihaemyl^{R} durchgeführt, wobei die Versuchstiere jeweils vor dem Versuchsbeginn, d.h. jeweils unmittelbar nach der Verbrennung sowie am 1., 2. und 3. Tag jeweils 2 ml Actihaemyl i.m. verabreicht erhielten. Der Versuch wurde an insgesammt 16 Tieren mit jeweils 4 Verbrennungsfeldern durchgeführt.

Der Einfluss des atmungsaktivierenden Präparates Actihaemyl^{R} auf die Ödembildung am Tag der Verbrennung sowie auf den weiteren Verlauf am 1. und 2. Tag nach der Verbrennung ist in den Abbildungen 7, 8 und 9 graphisch dargestellt. Die in diesen Abbildungen gleichzeitig vorgenommene Gegenüberstellung der Verteilungskurven mit und ohne Behandlung mit Actihaemyl^{R} zeigt den unterschiedlichen Verlauf der Verbrennungskrankheit bei behandelten und unbehandelten Versuchstieren. Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden aus je 15 Einzelmessungen pro Verbrennungsfeld über 40 Minuten errechnet.

Unmittelbar nach der Verbrennung zeigte sich auch bei der behandelten Gruppe ein deutlicher Anstieg der Wassereinlagerung im verbrannten Gewebe (Abb.7). Die Impulszahlen

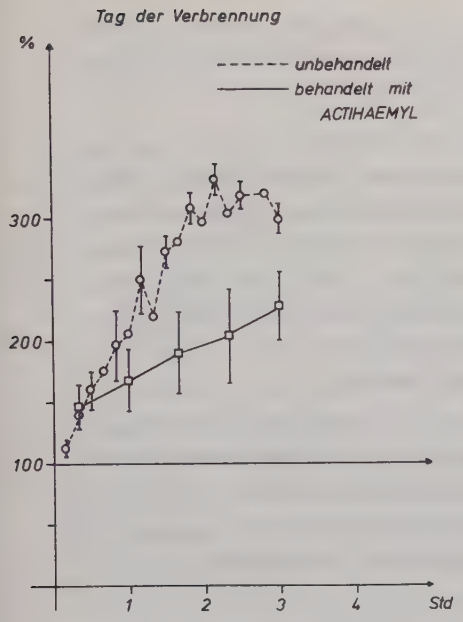

Abb.7

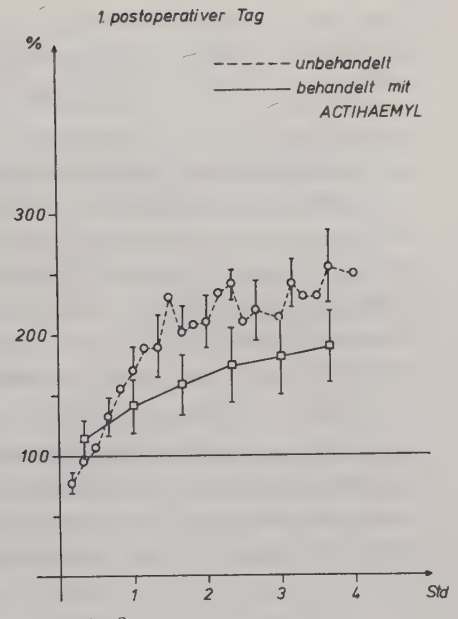

Abb.8

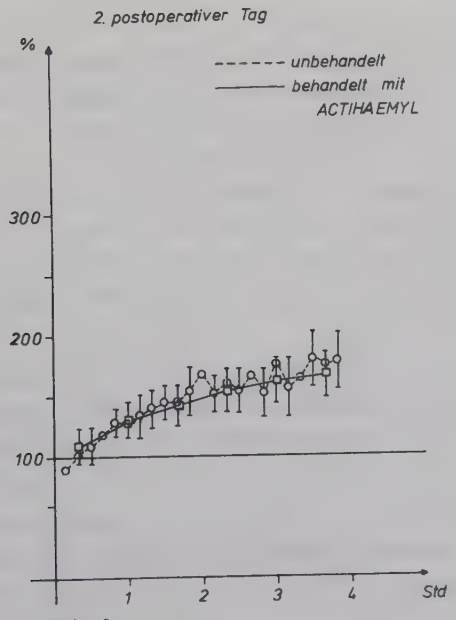

Abb.9

erreichten jedoch zum Beginn der 4. Stunde nur knapp über 200 % des Normalwertes, wobei in dem unbehandelten Kollektiv der Mittelwerte etwa bei 300 % lag.

Am 1. Tag nach der Verbrennung war der Unterschied zwischen den unbehandelten und den behandelten Tieren wesentlich weniger deutlich (Abb.8). Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zu den einzelnen Zeitpunkten liess sich hier im t-Test nicht mehr errechnen. Durch die Varianzanalyse konnte jedoch ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf während der gesamten Beobachtung auch für diese Versuchsanordnung bewiesen werden.

Betrachtet man das Verhältnis am 2. postoperativen Tag, so sieht man jetzt einen praktisch deckungsgleichen Kurvenverlauf, was beweist, dass nach 48 Stunden ein Rückgang des Ödems zu einem gegenüber der Norm nur um ca.50 % erhöhten Wert mit und ohne Behandlung stattfindet.

4. Diskussion

Die Entstehung und Verlauf des Verbrennungsödems nach experimenteller Hautverbrennung wurde in vorliegender Arbeit an Kaninchen durchgeführt. Bei der Wahl des Versuchstieres erwies sich von praktischer Bedeutung, dass die Haut des Kaninchens in ihrer Struktur am besten mit menschlicher Haut vergleichbar ist und dass sich am Rücken des Kaninchens keine Gefässverbindungen von der Haut zu den tiefer liegenden Muskelfaszien befinden, was für die Implantation der Bleiplatten ohne Irritation der Hautgefässversorgung eine wichtige Bedingung war.

Man hat jedoch bei der Durchführung und Auswertung der experimentellen Verbrennungsversuche die drei anatomischen Eigenarten der Kaninchenhaut- die muskuläre Kontraktilität, die unterschiedliche Hautdicke und die unterschiedliche Stoffwechselaktivität - berücksichtigen müssen. Während der Vorversuche wurde durch planimetrische Messungen dargestellt, dass keine Änderungen des Messfeldes durch die Verbrennung hervorgerufen wird. Die muskuläre Kontraktilität führte lediglich während der Hitzeeinwirkung zu einer Schrumpfung der Hautfläche, die sich danach wieder normalisierte. Die unterschiedliche Dicke der verbrannten Hautareale wurde anhand der Ausgangswerte rechnerisch bei der Auswertung berücksichtigt. Um die Unterschiede in der Stoffwechselaktivität verschiedener Hautzonen auszuschliessen, wurden nur ruhende Hautareale verbrannt.

Bei der Interpretation der Befunde sind schockbedingte Veränderungen der Mikrozirkulation wegen der geringen Flächenausdehnung (3 %) der Verbrennung nicht zu berücksichtigen.

Durch die Anwendung der druckfreien Verbrennung wurde die Fehlerquelle, die bei der Kontaktverbrennung durch den Auflagedruck entsteht, eliminiert. Die radiochemisch

messbaren Veränderungen der Mikrozirkulation und der Wasserverschiebung sind dann ausschliesslich als Folge eines thermischen Traumas aufzufassen. Die lange Beobachtungszeit ergibt dabei die Gewähr, dass die Veränderungen der Mikrozirkulation nicht für die unterschiedlichen Werte verantwortlich waren.

Die Anwendung des ^{99m}Technetium-Pertechnetat-Ions hat sich dabei wegen der raschen Diffusion und wegen seiner idealen Halbwertszeit bewährt. Toxische Effekte waren nicht zu erwarten. Die angestrebte Dosierung von 1 MCI ^{99m}TC-Pertechnetat pro kg Körpergewicht hat sich für die extrakorporale Messung als günstig erwiesen. Die Impulszahl war hoch genug, so dass der rechnerische Fehler nur bei 3 % lag. Bei dieser Dosierung konnte die Restaktivität nach 24 Stunden weitgehend vernachlässigt werden.

Der Einfluss des atmungsaktivierenden Präparates Actihaemyl^{R} auf die Entstehung des Verbrennungsödems war deutlich. Es wurde bewusst eine sehr hohe Dosierung verwendet, die über der empfohlenen Dosierung für den Menschen liegt. In der behandelten Gruppe fällt insbesondere am Tag der Verbrennung ein grosser Unterschied auf. Der Effekt war mit abnehmender Ödemintensität ebenfalls geringer und die Normalisierung vollzog sich dabei im gleichen Zeitraum wie bei der unbehandelten Gruppe. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass unter dengenannten experimentellen Bedingungen ein Effekt erzielt werden kann, welcher wahrscheinlich dem thermisch bedingten Membrandefekt entgegenwirkt; die reparativen Vorgänge spielen sich hier offenbar nicht wesentlich anders ab als bei der unbehandelten Gruppe. Bezüglich der Auswirkungen der Therapie auf die Überlebenschancen der verbrannten Haut kann dabei indirekt ein positiver Effekt dieser Behandlung vermutet werden.

5. Zusammenfassung

Durch die subcutane Implantation von Bleiplatten konnte beim Kaninchen die Einlagerung von ^{99m}Technetium-Pertechnetat in die Haut isoliert gemessen werden.

Nach einer definierten Lichtverbrennung von 1000 Watt für die Dauer von 40 sec kommt es zu einer 3fach höheren Impulsrate über der verbrannten Haut gegenüber der nichtverbrannten Kontrollfläche. Diese Veränderung bildet sich kontinuierlich im Lauf von 3 Tagen zurück.

Unter der Behandlung mit Actihaemyl^{R} (Solcoseryl^{R}) wird die Ausbildung des lokalen Verbrennungsödems signifikant reduziert. Die Rückbildung des Ödems dauert ebenfalls ca. 3 Tage.

6. Literaturverzeichnis

1. AHNEFELD, F.-W., M. Allgöwer, W. Roth: Fortschritte in der Lokalbehandlung von Verbrennungen Mschr. Unfallk. 55, 188 (1962)

2. AHNEFELD, F.-W.: Die initiale Phase der Verbrennungskrankheiten. Entstehung, Diagnostik und Therapie
Wehr und Wissen Verlagsgesellschaft mbH
Darmstadt 1966

3. ALLGÖWER, M.: Schockphase der Verbrennung
Aesth. Medizin 9, 229 (1960)

4. ALLGÖWER, M., J. Siegrist: Verbrennungen
Springer Verlag 1957

5. ANDROS: Zitiert nach R. Hettich, Lit. Verz. Nr. 20

6. ARTHURSON und SOEDA: Zitiert nach R. Hettich, Lit. Verz. Nr. 20

7. BUCHLER, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Med. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien
1973

8. BÜTTNER, R.: Über den Einfluss der Blutzirkulation auf die Wärmeverfrachtung in der Haut
Strahlentherapie 55, 333 (1936)

9. FEDOROV und MOVSHEV: Zitiert nach Koslowski, L. et al., Lit. Verz. Nr.34

10. GABKA, J.: Actihaemyl in der Kiefer- und Gesichtschirurgie unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse
Med. Mschr. 21, 175 (1967)

11. GÖDEKE, R., B.Döring: Morphologische Untersuchungen über den Einfluss eines Blutextraktes auf das Verhalten von Leber, Lungen, Nebennierenrinde bei mit Grippevirus infizierten Albinomäusen
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 19, 591 (1969)

12. GOLENHOFEN, K.: Haut
In Physiologie des Kreislaufs Band 1
Redigiert von E. Bauereisen

13. GREUER, W.: Studien zur Biologie und Therapie der Verbrennungsschadens
Bruns Beitr. zur klin. Chirurgie 177, 213 (1948)

14. GREUER, W.: Zur Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit
Bruns Beitr. zur klin. Chirurgie 198, 257 (1959)

15. GUTHY: Zitiert nach R. Hettich, Lit. Verz. Nr. 20

16. HAGEDORN, M., B. Pfrieme, CH. Mittelmayer, Sandritter: Intravitale und pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Verbrennungsschock des Kaninchens
Beitr. Path. 155, 398 (1974)

17. HAMMERSEN, F.: Anatomie der terminalen Strombahn. Muster, Feinbau, Funktion
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1971

18. HARTEL, H., R. Krenn: Pädiatrische-chirurgische Aspekte der Verbrennungen
Der Chirurg 41, 390 (1970)

19. HEIM, SCHUMACHER, FROST: Radioaktive Isotope in der Chirurgie
Walter de Gruyter & Co. Berlin 1961

20. HETTICH, R.: Untersuchungen der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen
Habilitationsschrift, Tübingen 1977

21. HETTICH, R.: Die Bedeutung des Verbrennungsödems für den gestörten Zellstoffwechsel
In der Schrift des Konstanzer Symposions vom 20. - 21. 5. 1977
Schnetztor Verlag GmbH Konstanz 1977

22. HIERONYMI, E.: Anatomie und Physiologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere von R. Jaffe, Springer Verlag 1931

23. ILLIG, L.: Ein tierexperimenteller Beitrag zur motorischen Funktion und zum Aufbau des Capillarbettes mit Schriftumübersicht
Klin. Wschr. 35, 7 (1957)

24. ILLIG, L.: Die terminale Strombahn
Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer Verlag 1960

25. IMMICH, H.: Medizinische Statistik
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York

26. KINNEAR, N., C. C. G. O'Morchoe, E. J. Guiney: Das lymphatische System. In Grundlagen der operativen Medizin von Wells, Kyle F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972

27. KÖNIGSTEIN, L.: Über dunkle Flecke auf der Kaninchenhaut Arch. für Dermat. 143, 315 (1922)

28. KORTING, G. W.: Dermatologisches Grundwissen Stuttgart, Fischer 1973

29. KOSLOWSKI, L.: Die Autolysekrankheit in der Chirurgie Thieme Verlag Stuttgart 1959

30. KOSLOWSKI, L., G. Waschkeit: Behandlung von Verbrennungen mit einem Ferment-Inaktivator Klin. Wschr. 38, 1219 (1960)

31. KOSLOWSKI, L.: Die Verbrennungskrankheit Deutsch. Med. Wschr. 88, 233 (1963)

32. KOSLOWSKI, L.: Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen. Neue Einsichten und Erfahrungen Der Chirurg 41, 385 (1970)

33. KOSLOWSKI, L., F.Krause: Kälte und Wärme. In Klinische Pathophysiologie von Siegenthaler,W. 3. Aufl. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1975

34. KOSLOWSKI, L., B. Domres, W. Heller, R. Hettich, K. Schmidt, W. von Kothen: Neuere Entwicklungen in der Forschung und Behandlung von Verbrennungen Med. Welt 28, 1495 (1977)

35. LAHODA, F.: Untersuchungen zur Thermodynamik des dystrophysischen Skelettmuskels unter Actihaemyl^{R}
Med. Mschr. 26, 30 (1972)

36. LEONHARDT, H.: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
Thieme Verlag Stuttgart 1974

37. LUTZ, H., R. Klose: Pathophysiologie des Schocks
Mschr. Kinderheilk. 122, 101 (1974)

38. MALAKER, K., R. A. Sellwood: Die Wirkung von Solcoseryl auf das Überleben von Hauttransplantaten und auf die Heilung von Hautentnahmestellen bei der Ratte
Brit. J. Surg. 57, 221 (1970)

39. McAFFE, J. G.: ^{99m}TC-Pertechnetate for Brain Scanning
J. Nucl. Med. 5, 811 (1964)

40. MEESSEN, H.: Handbuch der allgemeinen Pathologie
Band III. Teil 6

41. MENKIN, V.: Biochemische Gesichtspunkte der Entzündung
Die Medizinische 557, (1956)

42. MILLER, M.S., G. H. Simmons: Kinetic Studies in Brain Scintiphotography
J. Nucl. Med. 8, 262 (1967)

43. OHLENSCHLÄGER: In der Schrift des Konstanzer Symposions vom 20. - 21. 5. 1977 - Bedeutung des Verbrennungsödems für den gestörten Zellstoffwechsel
Schnetztor Verlag GmbH Konstanz 1977

44. PICHOTKA: Zitiert nach R. Gödeke, Lit. Verz. Nr. 11

45. PINKUS und RÖMER: Zitiert nach R. Hettich, Lit. Verz. Nr. 20

46. REICHEL: Zitiert nach R. Gödeke, Lit. Verz. Nr. 11

47. REIN, H., M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1973

48. RIEDE, V. N., H. P. Rohr, P. Sandoz: Tierexperimentelle Studie zum Problem der Solcoseryl-Wirkung
Schweiz. med. Wschr. 104, 182-185 (1974)

49. RIEDE, V. N., P. Kaden, CH. Mittelmayer: Über den Einfluss von Solcoseryl auf das Zellwachstum
Med. Welt 26, 122-123 (1975)

50. RÜTTIMANN, A.: Lymphsystem.
In Klinische Pathologie von Siegenthaler
G. Thieme Verlag 1970

51. QUADBECK: Zitiert nach R. Gödeke, Lit. Verz. Nr. 11

52. SCHÄFER und LAMPRECHT: Zitiert nach R. Gödeke, Lit. Verz. Nr. 11

53. SCHWABE, K. H.: Zitiert nach R. Gödeke, Lit. Verz. Nr. 11

54. SCHWIEGK, H., W. H. A. Schöttler: Veränderung der Capillarpermeabilität durch Hitzeeinwirkung
Klin. Wschr. 24/25, 360 (1947)

55. SIEGENTHALER, W.: Wasser- und Elektrolythaushalt. Klinische Pathophysiologie
3. Aufl. Stuttgart G. Thieme Verlag 1975

56. SMITH, E. M.: Internal Dose Calculation for ^{99m}TC
J. Nucl. Med. 7, 564 (1966)

57. STÜTTEN, G.: Die normale und pathologische Physiologie der Haut
Fischer Verlag Stuttgart 1965

58. SZEKERES, L., L. Török, N. Simon: Wundheilung und fibrinolytische Aktivität
VASA, Band 2, 1973, Heft 1

59. TAYLOR, W. H.: Wasser und Elektrolytgleichgewicht im Blut. In Grundlagen der operativen Medizin von Wells, Kyle
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1972

60. WASSER, P., W. Hunzinger: Radiozirkulographische Untersuchungen des Koronarkreislaufes mit $Na^{24}Cl$
Cardiologica 22, 65 (1953)

61. WEBER, P., H. Stetter: Neue Wege in der Therapie der Verbrennungen
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene 3, 54 (1970)

Herrn Privatdozent Dr. R. Hettich danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. L. Koslowski danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten in der Chirurgischen Universitätsklinik.

LEBENSLAUF

Am 21. Juli 1949 wurde ich, Milan Pospisil, als Sohn des Milan Pospisil und seiner Ehefrau Jarmila, geb. Rosner, in Olmütz/CSSR geboren.

Von 1956 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Olmütz.

Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Mittlere Allgemeine Bildungsschule in Olmütz-Hejcin, wo ich am 30.5.1968 die Reifeprüfung ablegte.

Bevor ich im September 1969 in die Bundesrepublik kam, studierte ich 2 Semester Zahnmedizin an der Medizinischen Fakultät der Palacky-Universität in Olmütz.

Von 1970 bis 1971 besuchte ich das Studienkolleg der Wissenschaftlichen Hochschulen Münchens, wo ich im September 1971 die Prüfung zur Festellung der Hochschulreife ablegte.

Bis zur Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen im Oktober 1972 studierte ich 2 Semester Physik an der Universität München.

Im September 1973 bestand ich an der Universität Tübingen die naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte, im April 1975 die zahnärztliche Vorprüfung.

Im November 1975 erhielt ich die deutsche Staatsangehörigkeit.

Am 16. Dezember 1977 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen an der Universität Tübingen. Am 21. Dezember 1977 erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt.

Seit 1. Januar 1978 bin ich als Assistent in freier zahnärztlicher Praxis tätig.